

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-072361

(43)Date of publication of application : 17.03.1998

(51)Int.Cl.

A61K 35/78
A61K 35/78
A61K 35/78
A61K 35/78
A61K 35/78

(21)Application number : 08-231924

(71)Applicant : ITOUEN:KK

(22)Date of filing : 02.09.1996

(72)Inventor : UEDA HIROSHI
YAMAZAKI MASATOSHI
SUZUKI HIROKO
SAGESAKA HIROKO

(54) TNF-PRODUCING DEPRESSANT FROM TEA LEAF EXTRACT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine which suppresses the excess production of tumor necrosis factor(TNF) and is effective for improvement of inflammation and the like accompanied by an allergic reaction by using an extract of tea leaves as an active ingredient.

SOLUTION: This medicine contains an extract of leaves of Camellia sinensis L., namely tea leaves, as an active ingredient. The extract is obtained by using green tea, oolong tea and red tea as a raw material and extracting it with water, an organic solvent and its mixed solvent. For example, 2.94g of the extract of tea leaves is obtained by adding 41 of purified water to 100g of green tea, extracting at 80°C for 10min., concentrating one eighth amount of the extracted solution under reduced pressure and then lyophilizing it. The extract of tea leaves thus obtained is orally administered as powders, granules and tablets by formulating a pharmaceutically permissible carrier there with and used as preparations for external use, e.g. ointments, and also utilized as a toilet lotion and the like.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

26.04.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 11592-025-999
SERIAL NUMBER: 09/992,860
REFERENCE: B06

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-72361

(43)公開日 平成10年(1998)3月17日

(51)IntCl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	AED		A 6 1 K 35/78	AEDC
	ABE			ABE
	ACD			ACD
	ADA			ADA
	ADU			ADUW

審査請求 未請求 請求項の数3 OL (全 4 頁)

(21)出願番号 特願平8-231924

(22)出願日 平成8年(1996)9月2日

(71)出願人 591014972

株式会社 伊藤園

東京都渋谷区本町3-47-10

(72)発明者 上田 浩史

神奈川県津久井郡相模湖町沢嵐917 イサ
ムハイツ201

(72)発明者 山崎 正利

東京都八王子市別所2丁目11番地 3-
303

(72)発明者 鈴木 裕子

静岡県榛原郡相良町女神21 株式会社伊藤
園中央研究所内

(74)代理人 弁理士 大島 正孝

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 茶葉抽出物のTNF産生抑制剤

(57)【要約】

【課題】 新規なTNF産生抑制剤を提供すること。

【解決手段】 茶葉抽出物を有効成分とするTNF産生
抑制剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 茶葉抽出物からなることを特徴とするTNF産生抑制剤。

【請求項2】 茶葉抽出物を含有することを特徴とするTNF産生抑制剤組成物。

【請求項3】 茶葉抽出物のTNF産生抑制剤としての用途。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は茶葉抽出物のTNF産生抑制作用に基づく発明に関する。さらに詳しくは、TNFの過剰産生を抑制してTNFの過剰産生に基づく種々の炎症、例えば気管支炎、気管支喘息、花粉症あるいはアトピーを含む皮膚炎症等の改善に有効なTNF産生抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術】TNF (Tumour Necrosis Factor、腫瘍壊死因子) は、癌細胞に対する直接的な抑制作用(増殖抑制、壊死)を持つだけではなく、生体が外部から刺激を受けた時に生じる一連の炎症反応において、その発生から進展、終焉そして修復までに深く関与しているサイトカインである。また、炎症反応から免疫反応への橋渡しの役割も果たしており、さらに細胞の分化、成熟にも関与している。一方、TNFの過剰な産生は病的な炎症を引き起こす。接触性過敏症やアトピー性皮膚炎は、TNFが局所で産生され、病状の増悪に関与していると考えられている。実際、接触性過敏症は抗TNF抗体によりTNFの作用を抑えれば症状は緩和される。

【0003】特開平7-215884号公報には、シソ科植物の茎葉を磨碎し、水、エタノールの如き有機溶剤またはその混合液にて抽出処理して得られる成分から、ベリルアルデヒドおよび分子量1万以上の画分を除去してなる、TNF産生抑制作用を有するシソ抽出液が開示されている。同公報には、このシソ抽出液がアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患に効果のあることも開示されている。

【0004】また、特開平3-157330号公報には、茶(*Camellia sinensis* L.)の葉の成分であるエピガロカテキンガレートが抗アレルギー剤として有効であることが開示されている。しかしながら、茶葉抽出物がTNF産生抑制作用を有することは知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、茶葉抽出物を有効成分とするTNF産生抑制剤を提供することにある。本発明の他の目的は、アレルギー反応を伴う炎症のみならず、アレルギー反応を伴うことが少ないかあるいは伴うことのない炎症の改善に有効なTNF産生抑制剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、それ故、例えばアトピー性皮膚炎を含む皮膚炎症、花粉症、気管支炎、気管支喘息等の炎症性疾患の改善に

効果があり、かつ安全性の高い、TNF産生抑制剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的および利点は以下の説明から明らかになる。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、本発明の上記目的および利点は、第1に、茶葉抽出物からなることを特徴とするTNF産生抑制剤によって達成される。本発明におけるTNF産生抑制剤には、上記のとおり、茶(*Camellia sinensis* L.)の葉、すなわち茶葉の抽出物をそのまま使用することもできる。茶葉抽出物は、緑茶、ウーロン茶、および紅茶を原料とし、水、有機溶媒およびその混合液にて抽出処理して得られる。抽出液としてあるいはスプレードライや凍結乾燥等により粉末化して使用できる。抽出に用いられる有機溶媒としてはメタノール、エタノール等の低級アルコールやアセトン、クロロフォルム等が挙げられる。抽出溶剤としては熱湯が好ましい。

【0007】本発明のTNF産生抑制剤またはTNF産生抑制剤組成物は、茶葉抽出物を有効成分として含有する以外に、薬学的に許容される担体を配合して散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、水剤、懸濁剤、乳剤の形態をとることができ、経口で投与できる。また軟膏剤、リニメント剤、ローション剤等外用剤としても利用できる。また化粧品、医薬部外品として使用する場合は、化粧水、乳液、クリーム、シャンプー、リンス、石鹸、タルカムパウダー、入浴剤および不織布に化粧水を含ませたウェットティッシュ等への利用が挙げられる。また衛生綿や繊維に含浸、吸着させて使用することもできる。また食品素材として利用する場合は、炎症性疾患を改善する食品として、投与を受ける人の好みの食品に含有させることができる。次に本発明の製造例および実施例を示す。

【0008】

【実施例】

【製造例1】

茶葉抽出物の製造

煎茶100gに4リットルの精製水を加え、80℃で10分間抽出した。抽出液の1/8量を減圧濃縮した後、凍結乾燥し、茶葉抽出物2.94gを得た(煎茶12.5gからの抽出物量に相当)。

【0009】【実施例1】

茶葉抽出物によるマウスのTNF産生の抑制

ICRマウスに免疫賦活剤であるロムルチド(ムラミルペプチドの誘導体、第一製薬(株)製)0.5mgと製造例1で製造した煎茶抽出物20mgを同時に経口投与した。3時間後に刺激剤として菌体制剤であるOK-432(商品名:ピシバニール、中外製薬(株)製)を3KE/マウスの用量で静脈注射し、さらに2時間後に採血して、血中のTNFを測定し、煎茶抽出物を投与しない対照群と比較した。TNFの測定はL-929細胞

を用いたバイオアッセイにより行った(J. Biol. Res. Method., 5, 117-123(1986))。結果を表1に示す。無処理のマウスの血中TNFレベルは通常1 U/ml以下であるが、ロムルチドおよびOK-432を投与した対照群のマウスでは血中TNFレベルが214.5 U/ml*

*まで上昇した。それに対し、煎茶抽出物20 mgを投与したマウスではTNFレベルは51.5 U/mlとなり、TNF産生が抑制されたことが示された。

【0010】

【表1】

	TNF 活性(U/ml) [log(mean±SD)]
対照 (蒸留水)	214.5 [1.95 ± 0.61]
煎茶抽出物 (20mg/マウス)	51.5 [1.16 ± 0.83]

【0011】【実施例2】

茶葉抽出物とシソエキシによるTNF産生の抑制

(株)伊藤園製茶葉抽出物であるテアフラン30A (EGCg: 12~22%、カフェイン5~6%含有) 20 mgまたはアカジソエキス (文献: Biosci. Biotech. Biochem., 56, 152 (1992)記載の方法で調整) 0.4 ml (固形分20 mg以上含有) を経口投与し、実施例1に記載の方法で、TNF産生抑制作用を調べた。結果を表※

※2に示す。対照群のマウスの血中TNFレベルが279.3 U/mlまで上昇したのに対し、テアフラン30Aまたはアカジソエキスを与えたマウスでは、血中レベルがそれぞれ13.1 U/mlおよび16.6 U/mlにまで抑えられた。

【0012】

【表2】

	TNF 活性(U/ml) [log(mean±SD)]
対照 (蒸留水)	279.3 [1.99 ± 0.56]
テアフラン30A (20mg/マウス)	13.1 [0.85 ± 0.63]
アカジソエキス (0.4ml/マウス)	16.1 [0.84 ± 0.73]

【0013】【実施例3】

in vitroにおける茶葉抽出物のTNF産生抑制作用
グリコーゲンで誘導したマウス腹腔マクロファージを採取し、リボポリサッカライド (LPS) (1.0 ng/ml) と製造例1で製造した煎茶抽出物 (6.25~800 µg/ml) を添加し、2時間培養した後、上清中のTNFを分析した。結果を表3に示す。LPSを添加★

★しない無処理のマクロファージでは、培養上清中のTNFは微量 (0.0122 U/ml) であったが、LPSを処理すると50倍以上 (0.5991 U/ml) に上昇した。それに対し、煎茶抽出物は濃度依存的に抑制した。

【0014】

【表3】

	TNF 活性(U/ml) (mean±SD)
対照 (蒸留水)	0.5991 ± 0.2024
煎茶抽出物 (6.25 µg/ml)	0.4923 ± 0.0780
煎茶抽出物 (12.5 µg/ml)	0.4445 ± 0.0823
煎茶抽出物 (25.0 µg/ml)	0.2971 ± 0.0678
煎茶抽出物 (50.0 µg/ml)	0.1750 ± 0.0689
煎茶抽出物 (100 µg/ml)	0.0672 ± 0.0410
煎茶抽出物 (200 µg/ml)	0.0102 ± 0.0033
煎茶抽出物 (400 µg/ml)	0.0056 ± 0.0012
煎茶抽出物 (800 µg/ml)	0.0058 ± 0.0090
無処理	0.0122 ± 0.0067

【0015】【実施例4】

マウス耳介皮膚炎に対する緑茶抽出物の抗炎症作用
ICRマウスに(株)伊藤園製茶葉抽出物であるテアフラン30Aを18時間の間隔で2回経口投与し、2回目投与の3時間後に、右耳にTPA (0.2 µg) またはアラキドン酸 (0.25 mg) を塗布して炎症を惹起した。4時間後に耳介重量を測定し、浮腫の程度を調べ

た。結果を表4に示す。TPA誘発耳介浮腫はロイコトリエンが関与する炎症モデルで、アラキドン酸誘発耳介浮腫はプロスタグランジンが関与する炎症モデルと言われる。テアフラン30Aはいずれの浮腫も用量依存的に抑制し、抗炎症作用を示した。

【0016】

【表4】

	耳介重量 (g) (mean±SD)	抑制率 (%) (mean±SD)
TPA誘発耳介浮腫		
無処理	7.2 ± 0.2	
対照 (蒸留水)	12.2 ± 1.9	100 ± 38
777730A (1.25mg/マウス)	11.9 ± 2.8	97 ± 56
777730A (5.0 mg/マウス)	11.2 ± 1.2	80 ± 24
777730A (20 mg/マウス)	10.0 ± 1.8	56 ± 36
アラキドン酸誘発耳介浮腫		
無処理	6.1 ± 0.1	
対照 (蒸留水)	12.2 ± 0.9	100 ± 15
777730A (1.25mg/マウス)	11.6 ± 0.7	90 ± 12
777730A (5.0 mg/マウス)	11.0 ± 1.1	80 ± 18
777730A (20 mg/マウス)	11.1 ± 0.3	82 ± 5

【0017】

* 産生抑制用組成物は、経口投与でTNF産生を顕著に抑

【発明の効果】本発明のTNF産生抑制剤およびTNF*

制し、種々の炎症の改善に有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 提坂 裕子

静岡県榛原郡相良町女神21 株式会社伊藤
園中央研究所内